

EFEITO DA HIDROXICLOROQUINA NA FUNÇÃO ENDOTELIAL
DE IDOSOS COM APNEIA DO SONO – ESTUDO HOLD

TESE

Letícia Maria Tedesco Silva

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**EFEITO DA HIDROXICLOROQUINA NA FUNÇÃO ENDOTELIAL
DE IDOSOS COM APNEIA DO SONO – ESTUDO HOLD**

Autor: Letícia Maria Tedesco Silva

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

Coorientador: Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves

*Tese submetida como requisito para obtenção
do grau de Doutor ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia
e Ciências Cardiovasculares, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2021

Tedesco Silva, Leticia Maria
EFEITO DA HIDROXICLOROQUINA NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE
IDOSOS COM APNEIA DO SONO - ESTUDO HOLD / Leticia
Maria Tedesco Silva. -- 2021.
104 f.
Orientador: Denis Martinez.

Coorientador: Sandro Cadaval Gonçalves.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. APNEIA DO SONO. 2. FUNÇÃO ENDOTELIAL. 3.
HIDROXICLOROQUINA. 4. IDOSOS. I. Martinez, Denis,
orient. II. Cadaval Gonçalves, Sandro, coorient. III.
Título.

À minha amada avó, Heloísa Tedesco, cuja fé inabalável
sempre foi motivo de inspiração, dedico este trabalho.

Agradecimentos

Aos professores Dr. Denis Martinez, Dr. Sandro Cadaval Gonçalves e Dra. Maria Cláudia Irigoyen por todo o conhecimento transmitido

Ao grupo de pesquisa do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono e do Laboratório de Pesquisa do Instituto de Cardiologia por terem tornado o trabalho mais prazeroso devido à companhia agradável

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRGS, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico por viabilizarem esse projeto e pelos esforços para promover a ciência e pesquisa de qualidade

A minha família e amigos, por acreditarem em mim, perdoarem a minha ausência e ajudarem na realização de todos os meus sonhos

Aos voluntários do estudo pela participação e altruísmo

“O destino ajuda os corajosos”

Provérbio latino

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM PORTUGUÊS.....	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	11
REVISÃO DA LITERATURA	13
Apneia Obstrutiva do Sono	13
Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Cardiovascular.....	26
Função Endotelial.....	28
Apneia Obstrutiva do Sono, Estresse Oxidativo e Inflamação	29
Apneia Obstrutiva do Sono e Disfunção Endotelial	33
Dilatação Fluxo-Mediada da Artéria Braquial	36
Tonometria Arterial Periférica	41
Hidroxicloroquina.....	43
JUSTIFICATIVA	47
HIPÓTESE CONCEITUAL	48
OBJETIVOS.....	49
Objetivo geral	49
Objetivos específicos.....	50
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	51
ARTIGO 1	Erro! Indicador não definido.
ARTIGO 2	Erro! Indicador não definido.
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
APOIO FINANCEIRO	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM PORTUGUÊS

AOS – apneia obstrutiva do sono

FMD – dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

HCQ – hidroxicloroquina

IAH – índice de apneia-hipopneia

IC – intervalo de confiança

IDR - índice de distúrbio respiratório

NO – óxido nítrico

PAT – tonometria arterial periférica

RERA - despertares relacionados ao esforço respiratório

TNF- α – fator de necrose tumoral alpha

RESUMO

Objetivos/Hipótese: Hidroxicloroquina (HCQ) previne mortalidade cardiovascular em pacientes com doenças reumatológicas possivelmente por inibir inflamação. Apneia do sono (AOS) causa inflamação, disfunção endotelial e aumenta mortalidade cardiovascular. HCQ melhoraria a função endotelial de idosos com AOS. *Métodos:* Incluímos 29 participantes com idade maior que 65 anos e AOS moderada-grave. Avaliou-se função endotelial por meio de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) e tonometria arterial periférica (PAT) no *baseline* e oito semanas após tratamento com HCQ (grupo HCQ) ou placebo (grupo placebo). Avaliamos também o índice de apneia-hipopneia (IAH) com poligrafia portátil antes e após o tratamento. *Resultados:* Não houve diferença estatisticamente significativa na função endotelial entre o grupo HCQ e placebo. O IAH do grupo HCQ reduziu de maneira estatisticamente significativa. *Conclusão:* HCQ não melhorou a função endotelial de idosos com AOS após 8 semanas de tratamento em comparação ao placebo. Tratamento com HCQ pode melhorar a AOS.

PALAVRAS-CHAVE: Apneia do sono; hidroxicloroquina; dilatação fluxo-mediada da artéria braquial; tonometria arterial periférica; função endotelial

ABSTRACT

Objectives/Hypothesis: Hydroxychloroquine (HCQ) prevents cardiovascular mortality in patients with rheumatic diseases, possibly by inhibiting inflammation. Obstructive sleep apnea (OSA) causes inflammation, endothelial dysfunction and increases cardiovascular mortality. HCQ could improve the endothelial function of older adults with OSA. *Methods:* We included twenty-nine participants older than 65 years and with moderate-severe OSA in the study. Endothelial function was assessed by flow-mediated dilation of the brachial artery (FMD) and peripheral arterial tonometry (PAT) at baseline and eight weeks after treatment with HCQ (HCQ group) or placebo (placebo group). We also assessed the apnea-hypopnea index (AHI) with home portable monitoring at baseline and follow-up. *Results:* There was no statistically significant difference in endothelial function between the HCQ group and the placebo group. The HCQ group presented a statistically significant reduction in AHI. *Conclusion:* HCQ did not improve endothelial function in older adults with sleep apnea after 8 weeks of treatment compared to placebo. HCQ treatment can improve OSA.

KEYWORDS: Sleep apnea; hydroxychloroquine; flow-mediated dilation of the brachial artery; peripheral artery tonometry; endothelial function

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por colapso repetido da via aérea durante o sono, que leva à interrupção do fluxo de ar e à hipóxia intermitente. Nosso grupo publicou estudos demonstrando que a hipóxia intermitente causa estresse oxidativo¹, inflamação e danos a lipídios e proteínas². Portanto, a AOS pode ser considerada uma doença inflamatória crônica de baixo grau.³ A inflamação em pacientes com AOS ocorre tanto em nível local, na via aérea,^{4,5} quanto sistêmico^{6,7}. A prevalência de AOS aumenta com a idade, atingindo valores em torno de 80%.⁸ Idade avançada é considerada um estado inflamatório por si só e tem sido chamada de “*inflammaging*”.⁹ A inflamação crônica inicia e propaga a disfunção endotelial, que está associada à aterosclerose acelerada e maior morbidade e mortalidade cardiovascular.^{10,11} AOS prejudica a função endotelial^{12,13} e aumenta o risco cardiovascular¹⁴. O tratamento da AOS parece reduzir a inflamação e melhorar a função endotelial.^{15,16} Os dois métodos principais usados para avaliação não invasiva da função endotelial são dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (FMD) e tonometria da artéria periférica (PAT).

A hidroxicloroquina (HCQ), um medicamento antimalárico de baixo custo e efeitos colaterais raros, é usada há muitos anos no tratamento de doenças reumáticas, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Sharma et al. relataram em um estudo retrospectivo envolvendo 1.266 pacientes com artrite reumatoide uma associação entre o uso de HCQ e uma redução de 72% no risco de um desfecho composto por síndrome coronariana aguda, revascularização cardíaca, acidente vascular cerebral, acidente isquêmico transitório, doença

arterial periférica e morte súbita.¹⁷ Os mecanismos que envolvem essa redução do risco cardiovascular não são claros, mas parece razoável supor que uma melhora na função endotelial possa estar envolvida.

O tratamento com HCQ em células endoteliais da veia umbilical humana reduziu marcadores de estresse oxidativo.¹⁸ Em modelos animais, HCQ melhorou a vasodilatação dependente do endotélio.¹⁹⁻²¹ Estudos de coorte demonstraram que HCQ também reduz os níveis de colesterol em pacientes com lúpus e artrite reumatóide.²²⁻²⁵ Além disso, em pacientes com doenças reumáticas, o uso do HCQ tem sido associado a uma menor incidência de diabetes tipo 2.²⁶⁻²⁸

Especulamos que a diminuição da mortalidade cardiovascular observada em pacientes com doenças reumáticas que usaram HCQ pode ter ocorrido devido à melhora da função endotelial e consequente prevenção da formação de placa aterosclerótica. Um dos mecanismos de disfunção endotelial visto na AOS é mediado pela hipóxia intermitente e a consequente formação de radicais livres de oxigênio que causam estresse oxidativo. O HCQ, por suas propriedades anti-inflamatórias e efeitos favoráveis na redução de diversos fatores de risco cardiovascular, pode melhorar a função endotelial em pacientes com AOS. Além disso, o efeito da HCQ em doenças não reumáticas, mas com um componente inflamatório, como a AOS, nunca foi estudado.

REVISÃO DA LITERATURA

Apneia Obstrutiva do Sono

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por recorrentes episódios de colapso parcial ou total da parte superior das vias aéreas durante o sono, resultando em redução (hipopneia) ou ausência (apneia) de fluxo de ar por pelo menos 10 segundos associado com despertar ou queda na saturação de oxigênio no sangue superior a 3% a partir da linha de base, conforme demonstrado na Erro! Autoreferência de indicador não válida.. Os “despertares relacionados ao esforço respiratório” ou, em inglês, “*respiratory effort-related arousal*” (RERA) foram incluídos ao diagnóstico da AOS em 2014, na 3ª edição da classificação internacional dos distúrbios do sono. Os *RERAs* são caracterizados por uma sequência de respirações, com esforço respiratório crescente, resultando em despertar, sem queda na saturação de oxigênio. Visto que cada evento respiratório, seja apneia, hipopneia ou RERA, leva a despertar transitório, a doença apneia do sono causa em primeiro lugar fragmentação do sono e alteração de sua arquitetura normal. Como consequência, se exacerba a atividade do sistema nervoso autônomo. A AOS é importante causa de sonolência diurna excessiva, contribuindo para a redução da qualidade de vida, prejuízo ao desempenho no trabalho e aumento de risco de acidentes com veículos motorizados.²⁹ AOS está associada a um aumento da incidência de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e morte.³⁰⁻³² AOS é

diagnosticada através do exame de polissonografia, que pode ser realizado em casa (poligrafia portátil) ou em laboratório.

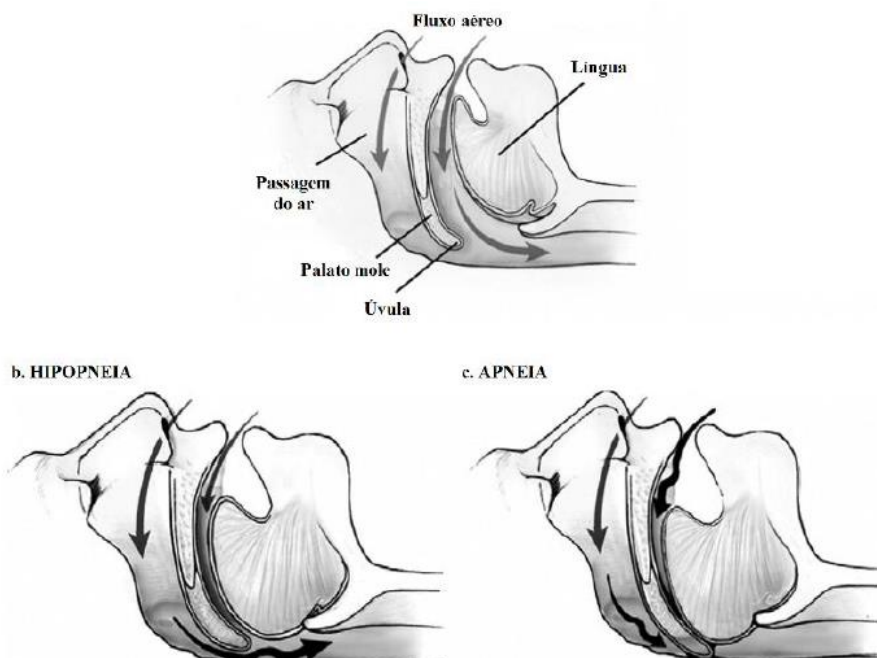


Figura 1 - Obstrução parcial e completa das vias aéreas, resultando em hipopneia e apneia, respectivamente. Adaptada de Somers et al³⁰

Classificação

A presença e gravidade da AOS são normalmente quantificadas pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), definido como o número de apneias mais hipopneias por hora de sono (ou hora de gravação no exame de poligrafia). Os “despertares relacionados ao esforço respiratório” ou, em inglês, “*respiratory effort-related arousal*” (RERA) foram incluídos ao diagnóstico da AOS em 2014, na 3ª edição da classificação internacional dos distúrbios do sono. Somando eventos de apneia, hipopneia e RERA, e os dividindo pelo total de horas de sono obtêm-se o índice de distúrbio respiratório - IDR (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Classificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono	
IAH ou IDR	Classificação
< 5	Normal
5 – 14	Leve
15 – 29	Moderada
≥ 30	Grave
Classificação conforme a Academia Americana de Medicina do Sono ³³	

Epidemiologia

O Wisconsin Sleep Cohort Study³⁴, um estudo de coorte com 602 participantes publicado em 1993, mostrou pela primeira vez que 9% das mulheres e 24% dos homens com idade entre 30 e 60 anos nos EUA tinham IAH>5. A prevalência de AOS é aproximadamente duas vezes mais comum em homens do que em mulheres e aumenta com a idade. Em 2013, foram publicados novos dados dessa mesma coorte, agora com 1.520 participantes, que demonstraram aumento da prevalência de AOS. A prevalência de AOS moderada a grave foi de 10% em homens entre 30-49 anos, 17% em homens entre 50-70 anos, 3% em mulheres entre 30-49 anos e 9% em mulheres entre 50-70 anos. Comparando os achados de 1993 e 2013, se observam taxas de aumento da prevalência de AOS em adultos em aproximadamente 30%.

No Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, a prevalência de AOS em adultos de 54 a 93 anos excedeu 60%, com AOS moderada a grave presente em 30,3% dos brancos, 32,4% dos afro-americanos, 38,2% dos hispânicos indivíduos e 39,4% dos participantes de ascendência chinesa.³⁵ A AOS está

associada ao sobrepeso e à obesidade. Entre indivíduos de 30 a 49 anos com índice de massa corporal (IMC) inferior a 25, a prevalência de AOS entre os homens é de 7,0% e entre as mulheres é de 1,4%, em comparação com 44,6% entre os homens e 13,5% entre as mulheres com IMC de 30 a 39. A associação de AOS com obesidade e sexo masculino diminui com a idade.³⁶

Um estudo epidemiológico de base populacional conduzido em 2010 no Brasil analisou a prevalência de AOS. Dos 1.042 voluntários com idades entre 20 e 80 anos que realizaram polissonografia, 55% eram do sexo masculino e 60% apresentavam IMC maior que 25 kg/m². A prevalência total de apneia obstrutiva do sono foi de 32,8%. Os fatores independentes associados à apneia obstrutiva do sono foram sexo masculino (OR 4,1; IC 95% 2,9 – 5,8), obesidade (OR 10,5; IC 95% 7,1 – 15,7) e idade superior a 60 anos (OR 34,5; IC 95% 18,5 – 64,2).⁸ Nesse estudo, a prevalência de AOS em idosos foi de 80 a 95%, conforme demonstrado na **Figura 2**.

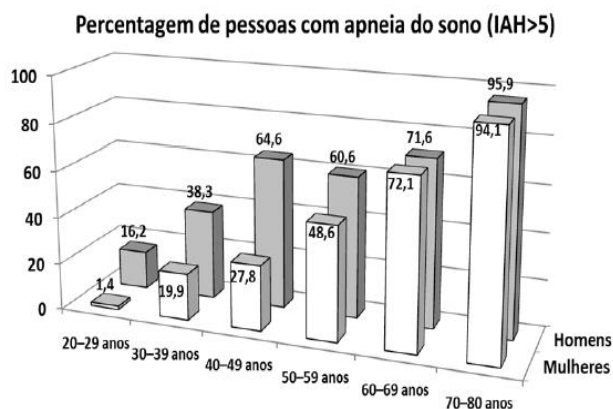


Figura 2 - Prevalência de apneia obstrutiva do sono (IAH>5) por sexo e idade no estado de São Paulo, Brasil. Adaptada de Tufik et al.⁹

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à apneia obstrutiva do sono estão bem estabelecidos. A contração dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores é necessária para manter a patência das vias aéreas durante a inspiração. O músculo dilatador mais importante da via aérea superior é o músculo genioglosso, que se contrai com cada inspiração para evitar o colapso posterior da língua, auxiliado pelos músculos levantadores e tensores palatinos (avançando e elevando o palato mole) e os músculos gênio-hióideo e estilofaríngeo (colapso medial oposto das paredes laterais da faringe).³⁷ A maioria pessoas com AOS têm uma via aérea superior estreita, geralmente causada por deposição de gordura nas regiões parafaríngeas ou, menos frequentemente, por anormalidades da estrutura craniofacial³⁸. Essas anormalidades incluem defeitos anatômicos clinicamente evidentes, como micrognatia e retrognatia, ou sutis alterações vistas apenas em radiografia, como posicionamento inferior do osso hióide e menor comprimento mandibular e maxilar, o que resulta em pequeno volume maxilo-mandibular. A contribuição relativa do tecido mole e anormalidades ósseas para AOS diferem entre os indivíduos e entre populações; por exemplo, para a mesma gravidade de AOS, indivíduos caucasianos tendem a ter mais excesso de peso, enquanto os asiáticos têm mais anormalidades craniofaciais.³⁹

As principais causas e fatores de risco da apneia obstrutiva do sono são idade avançada, obesidade e sexo masculino. A idade, por exemplo, leva à sarcopenia e flacidez da musculatura abdutora da faringe, mesmo na ausência de obesidade⁴⁰. A obesidade, por acúmulo de gordura perifaríngea, diminui a

área transversal da faringe, aumentando a sua colapsabilidade. Sexo feminino é protetor contra apneia obstrutiva do sono apenas na idade reprodutiva. Alguns fatores de causalidade modificáveis da apneia obstrutiva do sono são o etilismo e o tabagismo.

As apneias obstrutivas e as hipopneias resultam em alterações nas pressões intratorácicas, hipoxemia intermitente e despertares. Embora esses despertares geralmente não acordem o paciente, essa fragmentação do sono é a principal causa do excesso de sonolência em indivíduos com AOS. Hipoxemia intermitente, particularmente com hipercapnia concomitante, ativa o sistema nervoso simpático, o que causa elevação aguda e crônica da pressão arterial sistêmica. O nível sanguíneo elevado de catecolaminas reduz a sensibilidade insulínica e, em modelo animal, promoveu apoptose das células beta pancreáticas, o que poderia explicar a associação de AOS com diabetes mellitus independente do índice de massa corporal.^{41,42}

Os episódios repetidos de hipóxia intermitente levam à formação de espécies reativas de oxigênio, o que contribui para dano vascular, alterações metabólicas e inflamação sistêmica.³

Manifestações Clínicas

Os sintomas mais comuns da AOS são fadiga, sensação de sono não reparador, cansaço ou falta de energia. Um sintoma comum e com potencial de graves consequências é a sonolência. Uma revisão sistemática concluiu que na história e exame físico, queixa de respiração interrompida ou sensação de sufocamento durante o sono são os indicadores mais específicos de AOS, enquanto o ronco é sensível, porém não é específico.⁴³ Sonolência diurna excessiva é relatada por grande proporção dos pacientes com AOS encaminhados para clínicas do sono.^{44,45} Um estudo populacional relatou noctúria (pelo menos 2 vezes por noite) em 37,4% dos indivíduos com IAH de pelo menos 20 /h em comparação com 25,6% daqueles com um IAH inferior a 20 eventos/h.⁴⁶ Dor de cabeça matinal (ocorrendo pelo menos metade dos dias) é duas vezes mais comum em indivíduos com AOS do que na população em geral. As dores de cabeça, caracterizadas por sensação de pressão bilateral, resolvem horas após o despertar e são de etiologia desconhecida.⁴⁷ O refluxo gastroesofágico noturno é aproximadamente duas vezes mais comum em pacientes com AOS.⁴⁸ Os fatores de risco e manifestações clínicas da AOS podem ser vistos na **Tabela 2**.

Tabela 2– Fatores de risco e Manifestações Clínicas de AOS

Fator de risco	Odds ratio
Sobrepeso vs. eutrófico	2.3 – 3.4
Obeso vs. eutrófico	4.0 – 10.5
Sexo masculino	1.7 – 3.0
Idade (a cada 10 anos de aumento)	1.4 – 3.2
Status de pós-menopausa	2.8 – 4.3

Manifestação Clínica	Prevalência, %
Sonolência excessiva, fadiga, sono não reparador	73 - 90
Ronco	50 – 60
Pausas respiratórias, sufocamento ou engasgo	10 – 15
Noctúria (2 ou mais vezes por noite)	30
Refluxo gastroesofágico noturno	50 – 75
Cefaleia matinal	12 – 18
Razão de chance (odds ratio) e prevalência baseadas nos estudos referenciados no texto. ^{16,17}	

Diagnóstico

O diagnóstico de síndrome da apneia obstrutiva do sono é feito relacionando os achados da polissonografia com as queixas clínicas do paciente. Os questionários disponíveis para avaliar o risco de AOS incluem o Questionário de Berlim⁴⁹, desenvolvido para uso no ambiente de atenção primária, e o questionário STOP-Bang^{50,51}, desenvolvido para triagem pré-operatória. A Escala de Sonolência de Epworth⁵² é amplamente utilizada na clínica e em pesquisas para avaliar sonolência, mas apresenta baixa sensibilidade para AOS. Metanálise demonstrou que o questionário com maior acurácia para detecção de AOS é o STOP-Bang.⁵³ Os achados de exame físico são pouco específicos para AOS, embora seja aproximadamente duas vezes mais comum em indivíduos com sobrepeso e 4 vezes mais comum em indivíduos com obesidade em

comparação com indivíduos sem sobrepeso ou obesidade. Nosso grupo mostrou pela primeira vez que o formato das bochechas pode ter acurácia diagnóstica próxima da do STOP-Bang.⁵⁴ O exame das vias aéreas superiores pode identificar anormalidades anatômicas, como hipertrofia tonsilar, macroglossia ou retrognatia, mas os achados normais do exame físico das vias aéreas superiores não excluem AOS. A confirmação diagnóstica requer testes de polissonografia ou poligrafia portátil quando a avaliação clínica sugerir AOS.

O teste de diagnóstico padrão ouro para AOS é a polissonografia em laboratório, durante a qual os parâmetros respiratórios e do sono são monitorados **(Figura 3)**.⁵⁵ Uma polissonografia típica baseada em laboratório inclui medidas de (1) fluxo de ar oronasal usando cânula nasal conectada a transdutor de pressão ou através de sensor térmico; (2) esforço respiratório com faixas de indutância torácica e abdominal; (3) saturação de oxigênio por oximetria de pulso digital; (4) ronco usando microfone afixado sobre a traqueia ou filtrando os sinais de baixa frequência do sistema transdutor de pressão da cânula nasal; (5) estágios do sono e despertares usando eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma do queixo; (6) achados do eletrocardiograma; (7) posição corporal; e (8) movimento das pernas. Os testes laboratoriais são trabalhosos e causam inconvenientes a alguns pacientes. O custo da polissonografia em laboratório é aproximadamente três vezes maior que o custo do teste de AOS em casa.⁵⁶

O teste de AOS em casa (poligrafia portátil) cresce em importância para diagnosticar AOS. Consiste em medidas de fluxo de ar, esforço respiratório e saturação de oxigênio, mas não contempla estagiamento do sono ou registro de movimentos das pernas.⁵⁷ Os sensores são colocados pelo próprio paciente em

casa, seguindo as instruções de profissional da saúde ou por meio de vídeo instrutivo. O teste de AOS em casa em nossa experiência obteve alta sensibilidade (96%) e especificidade 64%, sendo comparável à polissonografia de laboratório.⁵⁸

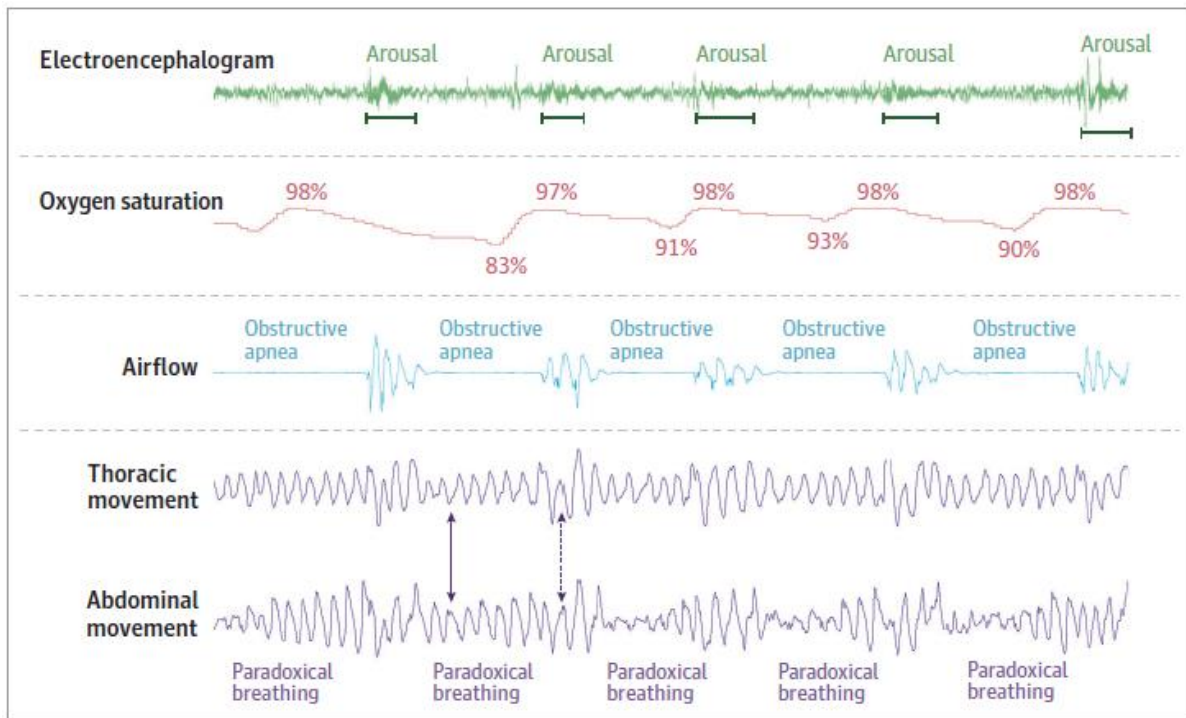


Figura 3 – Polissonografia demonstrando eventos de AOS

Tratamento

O padrão áureo no tratamento da AOS é o uso dos chamados equipamentos de pressão aérea positiva (PAP), em inglês. Os três tipos principais formam um A, B, C; AutoPAP, BiPAP ou CPAP. A PAP impede o colapso da via aérea durante o sono e é indicado para todos os pacientes que tenham AOS e sintomas, independente do IAH na tentativa de aliviar o sintoma. O CPAP elimina os eventos respiratórios durante seu uso.⁵⁹ Os benefícios do CPAP são proporcionais à aderência, havendo relação direta dessa com a melhora dos sintomas⁶⁰ e a redução da pressão arterial⁶¹.

Algumas modificações comportamentais, tais como evitar dormir na posição supina e ingerir álcool próximo à hora de dormir, podem ser eficazes no tratamento da AOS. A perda de peso reduz o IAH⁶² e deve ser recomendada para todos os pacientes com AOS e sobrepeso ou obesidade. No estudo randomizado Sleep AHEAD, 264 pacientes com sobrepeso/obesidade com diabetes tipo 2 mellitus e AOS passaram por intervenção de perda de peso por dieta e exercícios ou um controle de aulas sobre o manejo adequado do diabetes. Em 1 ano, o grupo de modificação de estilo de vida apresentou redução de peso 10,2 kg maior que o grupo controle e uma redução do IAH de 9,7 eventos por hora. Os participantes que tiveram uma perda de peso superior a 10kg apresentaram maior queda no IAH.⁶³

Há evidência que atividade física pode melhorar a AOS independentemente da perda de peso.⁶⁴ Exercícios físicos também atuam como fatores protetores para AOS. Indivíduos que praticavam atividade física de 1 a 2 horas por semana apresentaram 38% menor risco de AOS em comparação com indivíduos que não praticavam exercícios físicos, e esse valor sobe para 61%

nos que praticavam de 3 a 6 horas por semana, após ajuste para idade, sexo, hábitos corporais e sonolência diurna.⁶⁵

Os aparelhos orais (dispositivos de reposicionamento mandibular) são opções de tratamento eficazes, principalmente para indivíduos com AOS leve a moderada. 69 Uma metanálise de 2015 de 34 ensaios clínicos randomizados descobriu que esses dispositivos estavam associados a uma redução média no IAH de 13,6 (IC 95%, 12,0-15,3) eventos por hora. 75

A modificação cirúrgica das vias aéreas superiores é adequada para pacientes selecionados e frequentemente recomendada para pacientes sintomáticos incapazes de tolerar a terapia com CPAP. O procedimento mais extensamente estudado é a uvulopalatofaringoplastia. Outros procedimentos incluem faringoplastia de parede lateral e redução cirúrgica da língua. As estruturas ósseas da face também podem ser modificadas para controlar a AOS. O procedimento mais bem estudado é o avanço maxilomandibular, no qual a via aérea superior é alargada por meio de osteotomias maxilares e mandibulares bilaterais com bons resultados. ⁶⁶

As terapias farmacológicas testadas em indivíduos com AOS incluem drogas propostas para aumentar o tônus muscular das vias aéreas ou o *drive* ventilatório. A maioria dessas terapias foi estudada em pequenos ensaios, muitas vezes com administração por uma única noite, e nenhuma demonstrou eficácia claramente.⁶⁷ Um estudo de 2019 avaliou a combinação de um inibidor da recaptação da norepinefrina (atomoxetina) e a oxibutinina, que possui ação antimuscarínica. Neste estudo cruzado, randomizado e de dose única, 20 pacientes com IAH mediano de 28 eventos/hora, a terapia combinada reduziu o IAH em uma mediana (intervalo interquartil) de 15,9 (7,3-35,3) eventos por hora

em comparação com o placebo.⁶⁸ Em um ensaio randomizado de 73 pacientes com gravidade semelhante de AOS, o agonista do receptor de canabinoide dronabinol reduziu o IAH médio (desvio padrão) em 12,9 (4,3) após 6 semanas de terapia.⁶⁹ Embora promissores, esses tratamentos permanecem sob investigação. O tratamento com montelucaste, um antagonista do receptor de leucotrieno com efeitos anti-inflamatórios, reduziu o IAH em crianças (diferença média de -2,7 eventos/h; IC 95% -5,6 a 0,3) com melhora na saturação de oxigênio mais baixa de 89,5 para 92 quando comparado ao placebo.⁷⁰ Em um estudo randomizado com 26 participantes, o tratamento com montelucaste não afetou o IAH de adultos com AOS, no entanto, o tempo total de sono e a porcentagem do sono no estágio R aumentaram significativamente.⁷¹

Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Cardiovascular

As doenças cardiovasculares são responsáveis por 20% dos óbitos de brasileiros acima de 30 anos e são a morbimortalidade principal em idosos.⁷²

Em 2014 foram publicadas quatro metanálises sobre mortalidade da AOS. Em 2016, revisão sistemática e metanálise avaliou a mortalidade geral e cardiovascular associada à AOS com e sem a terapia CPAP. Foram incluídos 27 estudos de coorte, totalizando 3.162.083 participantes, cuja idade variava de 20 a 81 anos. Ao avaliar mortalidade cardiovascular, AOS se aumentou significativamente o risco desse desfecho (HR 2.73; 95%CI, 1.94–3.85). Significativa redução na mortalidade cardiovascular foi constatada nos 7 estudos que analisaram o efeito do CPAP na AOS comparando com pacientes com AOS que não realizaram tratamento (HR 0.37; 95 % CI 0.16–0.54), sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 5.7\%$, $P = 0.35$).¹⁴

Apneia obstrutiva do sono é fator de risco independente para acidente vascular cerebral (AVC).⁷³ Além disso, o tratamento da AOS com CPAP parece se associar a menor risco de AVC, conforme demonstrado em revisão sistemática e metanálise publicada em 2019 que incluiu 13 estudos (9 ensaios clínicos randomizados e 4 coortes). O efeito, entretanto, é observado apenas na análise de subgrupo que incluiu pacientes com AOS moderada-grave e com boa aderência ao CPAP (mais de 4 horas de uso em 70% ou mais do período analisado).⁷⁴

Pacientes com apneia, comparados com a população geral, possuem mais chance de apresentar hipertensão^{75,76}, cardiopatia isquêmica⁷⁷⁻⁷⁹ e doença cerebrovascular^{42,80}. Em 2004, comitê do National Heart, Lung, and Blood

Institute propôs linhas de pesquisa para corrigir os déficits de conhecimento sobre as consequências dos distúrbios do sono nas cardiopatias.⁸¹ A American Heart Association e o American College of Cardiology publicaram consenso indicando a necessidade de pesquisas como a nossa que abordem as principais consequências cardiovasculares da AOS.⁸² As razões principais para AOS estar associada a doenças cardiovasculares são os períodos de hipóxia intermitente e os repetidos despertares noturnos principiados pelas apneias. Os despertares noturnos causam hiperatividade crônica do simpático e a hipóxia intermitente causa estresse oxidativo¹, o que ocasiona inflamação⁸³, surgimento de disfunção endotelial e, mais tarde, aterosclerose. A associação entre doença arterial coronariana e AOS parece ser consistente.⁸⁴ Na análise transversal da coorte do Sleep Heart Health Study, observa-se aumento de 27% no risco para coronariopatia nos indivíduos do quartil mais alto de IAHL.⁸⁵ A AOS aumenta a chance de apresentar cardiopatia isquêmica em 65%⁸⁶ e de sofrer infarto em 71%⁸⁷. Nosso grupo demonstrou que AOS é um fator de risco mais robusto para doença arterial coronariana do que os fatores clássicos como colesterol, em uma amostra excluindo obesos mórbidos, diabéticos e fumantes⁸⁸.

Função Endotelial

O endotélio, por área isolada, é um dos maiores órgãos do corpo, composto por trilhões de células, pesando mais de 1 kg e cobrindo quase 3m², em um homem de 70 kg.⁸⁹ Interage com múltiplos sistemas e tem sido implicado na patogênese de doenças neurológicas, renais, hepáticas, vasculares, dermatológicas, imunológicas e cardiovasculares. Esse tecido altamente especializado é responsável pela homeostase vascular através da regulação do tônus arteriolar, da agregação plaquetária, adesão de leucócitos e da oferta de oxigênio aos tecidos pelos eritrócitos. A regulação do tônus é feita pela secreção do vasodilatador óxido nítrico (NO). Danos ao endotélio e disfunção desse tecido estão associados a surgimento de hipertensão arterial e aterosclerose. A disfunção endotelial se caracteriza pela redução de expressão da enzima NO sintase, que diminui a síntese de NO e aumenta expressão de moléculas de adesão leucocitária pelas células endoteliais, tais como VCAM-1. Ocorre então secreção de fatores pró-trombóticos e de citocinas pró-inflamatórias, que propiciam o surgimento da lesão aterosclerótica.

Essa alteração é reconhecida por ser a conexão mais crítica entre fatores de risco e doença clínica estabelecida, manifestando-se, portanto, como o primeiro sinal de doença cardiovascular.⁹⁰ Muitos mecanismos moleculares e celulares estão envolvidos com o dano endotelial e envelhecimento vascular. A inflamação e o estresse oxidativo fazem parte desses mecanismos e podem ser considerados alvos terapêuticos futuros para prevenção de doença cardiovascular.¹¹ Artigo de revisão sobre o tema defende que a maior compreensão da função endotelial propicia não apenas o entendimento da fisiopatologia da doença cardiovascular, mas também a oportunidade de

tratamento clínico, detecção precoce de doenças, estratificação de risco cardiovascular e avaliação de resposta terapêutica.⁹¹

Apneia Obstrutiva do Sono, Estresse Oxidativo e Inflamação

Os ciclos de hipóxia e reoxigenação observados nos pacientes com AOS (Figura 3) levam ao desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio e o sistema de defesa antioxidante, resultando em um sério distúrbio da homeostase redox.⁹² As espécies reativas de oxigênio (ROS), além de causarem danos às biomoléculas e alterarem as funções celulares, também funcionam como moléculas sinalizadoras em condições fisiológicas e fisiopatológicas, acionando a cascata inflamatória. As ROS causam danos ao endotélio e estimulam a expressão das moléculas de adesão de leucócitos (L-selectina, integrinas) e moléculas de adesão endotelial relacionadas (E-selectina, P-selectina, ICAM-1, VECAM-1), o que leva à alteração da função micro e macro vascular observada nos pacientes com OAS.

O estresse oxidativo pode ser avaliado pela presença de biomarcadores em sangue venoso periférico, como catalase, superóxido dismutase, e glutathione peroxidase. Sinais indiretos de estresse oxidativo são a vasorreatividade prejudicada, alteração da espessura da camada íntima dos vasos ou até por biópsia vascular. Estudos demonstraram que pacientes com AOS possuem aumento da liberação de superóxido por leucócitos^{93,94}, redução da biodisponibilidade de NO^{95,97}, maior concentração de lipídios, proteínas e DNA oxidado⁹⁸⁻¹⁰², redução da capacidade antioxidante¹⁰³ e redução da enzima sintetizadora de NO em biópsias¹⁰⁴. Nosso grupo publicou estudos demonstrando que hipóxia intermitente causa estresse oxidativo, inflamação e

dano a lipídios e a proteínas.² Esses são apenas alguns dos diversos dados que apontam para uma associação entre AOS e estresse oxidativo.

O estresse oxidativo altera as vias de sinalização e ativa as respostas inflamatórias/imunológicas por meio de interações aumentadas das células sanguíneas com as células endoteliais, ocasionando lesão endotelial. A hipóxia intermitente ativa peptídeos derivados do endotélio sensíveis à hipóxia, como endotelina e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), levando à angiogênese, ao aumento da coagulação e à diminuição da fibrinólise, bem como à perturbação dos mecanismos de reparo vascular.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Encontrou-se uma relação entre a função endotelial avaliado por FMD e os níveis de ADMA (inibidor da produção de NO) , peptídeo solúvel derivado de NOX2 e isoprostanos (marcadores de estresse oxidativo)¹⁰⁸⁻¹¹⁰, confirmando que a disfunção endotelial vista na AOS está associada ao estresse oxidativo e à inflamação **(Figura 4)**¹¹¹.

Assim, é aceito que apneia do sono leva ao estresse oxidativo, que leva à disfunção endotelial e à inflamação sistêmica.^{3,112} Estudos sugerem que, além da inflamação sistêmica, ocorre inflamação localizada nas vias aéreas dos pacientes com AOS, provavelmente devido ao estresse mecânico dos repetidos colapsos das paredes da faringe.^{4,5} AOS é considerada uma doença inflamatória crônica, assim como aterosclerose, e inflamação crônica está intimamente relacionada ao surgimento de doenças cardiovasculares. A inflamação sistêmica e local em pacientes com AOS é resultado da hipoxemia intermitente crônica^{113,114}, ronco¹¹⁵, estresse oxidativo e fragmentação e privação do sono¹¹⁶. Nas últimas duas décadas, muitos estudos investigaram as interações entre AOS e inflamação em adultos e crianças, e alguns estudos tentaram elucidar os

biomarcadores envolvidos na AOS e suas comorbidades associadas. Em pacientes com AOS, se observa níveis elevados de biomarcadores inflamatórios, tais como proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8).¹¹⁷ Metanálise com foco em AOS e inflamação observou que, em comparação com o grupo controle, os pacientes com AOS apresentavam níveis significativamente mais elevados de PCR, TNF- α , IL-6, IL-8, ICAM, VCAM e selectinas. O estudo indica que os fatores inflamatórios mais proeminentes apresentados na AOS incluem IL-1, IL-6 e PCR. Além disso, concluiu que as alterações nos níveis de citocinas estavam relacionadas com a idade, índice de massa corporal e IAH dos pacientes.¹¹⁸ A terapia com CPAP reduz esses marcadores inflamatórios^{119,120} Um estudo transversal conduzido por Bouloukaki e colegas incluiu 1.053 pacientes com AOS sem outras comorbidades agrupados de acordo com o IAH em grupos de controle, AOS leve, moderada e grave. Eles coletaram sangue venoso de todos os indivíduos para medir os níveis de PCR, fibrinogênio e taxa de sedimentação de eritrócitos. Os níveis de PCR e fibrinogênio foram significativamente mais elevados no grupo com AOS grave em comparação com o grupo com AOS leve. Curiosamente, todos esses biomarcadores, exceto o fibrinogênio, foram correlacionados com o tempo de sono com saturação de oxigênio inferior a 90%.¹²¹ Estudos semelhantes conduzidos por outros pesquisadores demonstraram resultados convergentes; PCR foi positivamente correlacionado com IAH, mesmo ajustando para IMC.¹²²

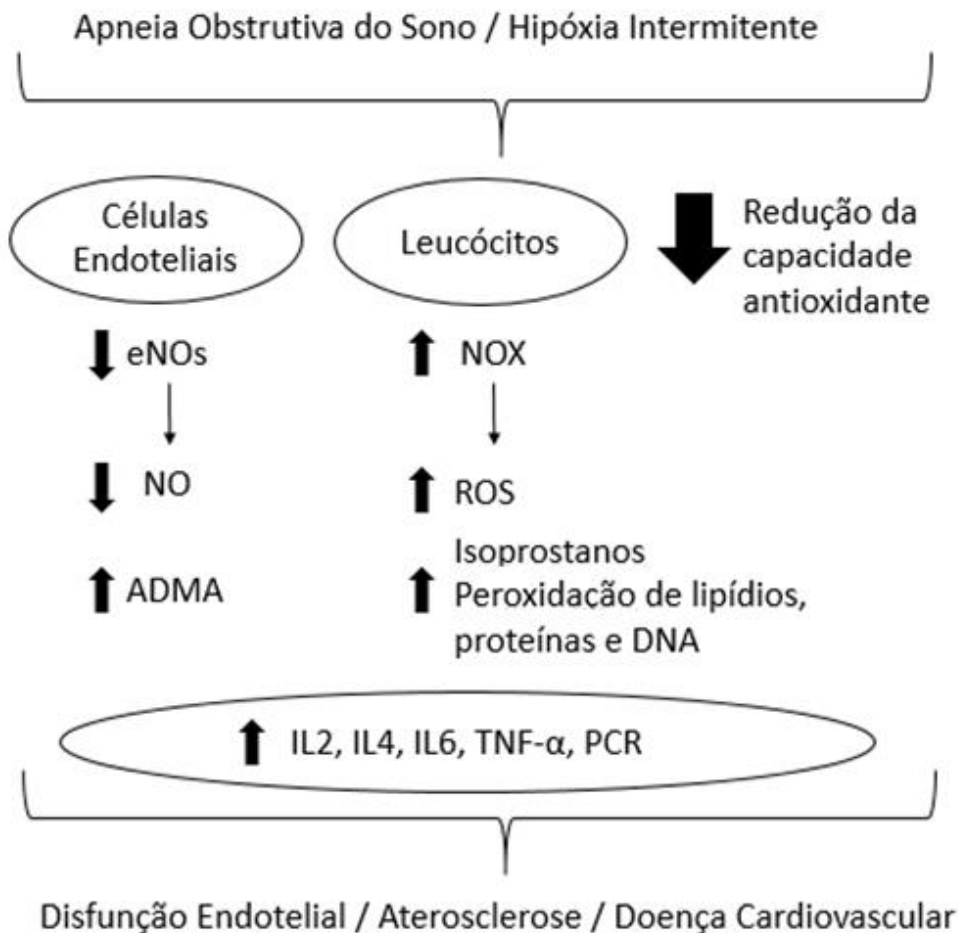


Figura 4 - Estresse oxidativo como via intermediária da doença cardiovascular associada à AOS. A hipóxia intermitente característica da AOS leva ao aumento da capacidade oxidativa de leucócitos por meio da ativação de NOX. Espécies reativas de oxigênio (ROS) excessivamente produzidos aumentam a peroxidação lipídica e a formação de isoprostano. A biodisponibilidade do NO é reduzida pela diminuição da expressão de eNOS e sua inibição pelo ADMA. Finalmente, a capacidade antioxidante é prejudicada nos pacientes afetados, e a cascata inflamatória é ativada. ADMA: dimetilarginina assimétrica; eNOS: óxido nítrico sintase endotelial; NO: óxido nítrico; NOX: NADPH oxidase; ROS: espécies reativas de oxigênio; IL2: interleucina-2; IL4: interleucina-4; IL6: interleucina-6; TNF α : fator de necrose tumoral α ; PCR: proteína C-reativa

Apneia Obstrutiva do Sono e Disfunção Endotelial

Dados de metanálise de 28 estudos, publicada em 2017, totalizando 1.496 pacientes com AOS e 1.135 controles, concluíram que a função endotelial avaliada por FMD no grupo AOS era reduzida (diferença %FMD -3.07 ; IC 95% -3.71 a -2.43 ; $P < 0.01$), **Figura 5**.¹² A hipótese mais aceita para explicar esse achado é que a hipóxia intermitente eleva a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), causando o estresse oxidativo e menor atividade da eNOS. Isso causa atenuação da produção de NO, o principal vasodilatador, pelo endotélio e comprometimento da função endotelial. Acredita-se que a interrupção desta delicada homeostase vascular leva a uma sequência de eventos patológicos, incluindo vasoconstrição excessiva, aumento das moléculas de adesão, ativação da cascata inflamatória com liberação de citocinas, oxidação aumentada de lipoproteínas, ativação de estados pró-trombóticos, e a formação da placa aterosclerótica. Essa deficiência de NO pode ser um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão vista em pacientes com AOS, entretanto mais estudos são necessários para confirmar essa suposição.¹²³

A associação entre disfunção endotelial e AOS foi inicialmente considerada ambígua por existirem numerosos traços comuns entre pacientes com disfunção endotelial e com AOS. Idade, obesidade, tabagismo e consumo de álcool eram fatores citados como causas potenciais das duas condições, confundindo eventual relação de causa-efeito. Metanálise de Wang et al concluiu que a AOS moderada/grave se associa à disfunção endotelial, ao aumento da rigidez arterial e ao aumento dos níveis séricos de marcadores inflamatórios. Os dados da metarregressão sugerem que o efeito adverso da

AOS moderada-grave na função endotelial não é modificado por confundidores potenciais, tais como o IMC.¹²⁴ Análises transversais de estudos populacionais e estudos de caso-controle demonstraram consistentemente associação entre a gravidade da apneia obstrutiva do sono e o prejuízo da vasodilatação dependente de endotélio. Embora a maioria dos estudos utilize técnicas que avaliam a função endotelial da macrovasculatura, a associação ocorre tanto a níveis macro quanto microvasculares.¹²⁵ Experimentos *in vitro* demonstram que o soro de pacientes com AOS prejudica a migração de células endoteliais coronarianas.¹²⁶

Metanálise publicada em 2015 avaliando o efeito do CPAP na função endotelial de pacientes com AOS concluiu melhora após tratamento (diferença média %FMD 2.92; IC 95% 2.21-3.63; $P < .001$). As análises de sensibilidade indicaram efeito protetor do CPAP na função endotelial.¹⁶ Outra metanálise, publicada em 2019, incluiu estudos prospectivos de pacientes afetados por AOS leve a grave tratados CPAP, cirurgia, aparelho intraoral ou terapia farmacológica. A função endotelial avaliada por FMD foi medida antes e depois do tratamento. Nessa metanálise, o tratamento da AOS mostrou um impacto positivo na função endotelial (diferença média = 2.58; IC 95% 1.95-3.20; $P < 0,00001$), **Figura 6.**¹⁵ Os dados apontam, portanto, para uma associação entre disfunção endotelial e AOS, que aparentemente é reversível mediante tratamento que acarrete na interrupção/redução das apneias.

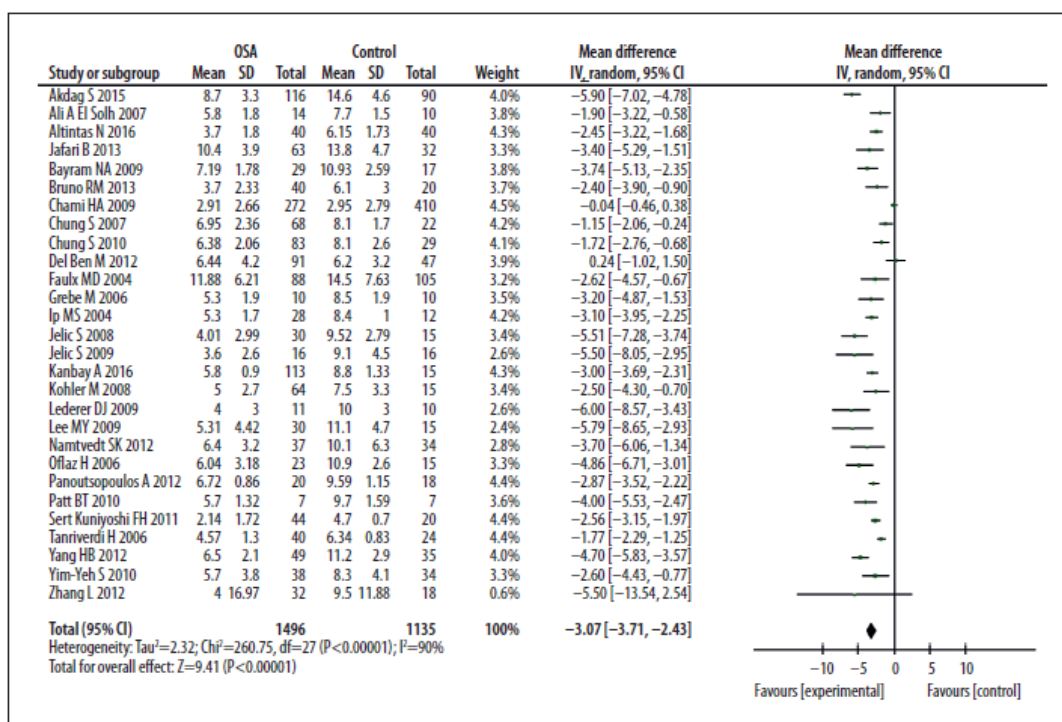


Figura 5 – Metanálise comparando a função endotelial avaliada por FMD em pacientes com apneia do sono e controles

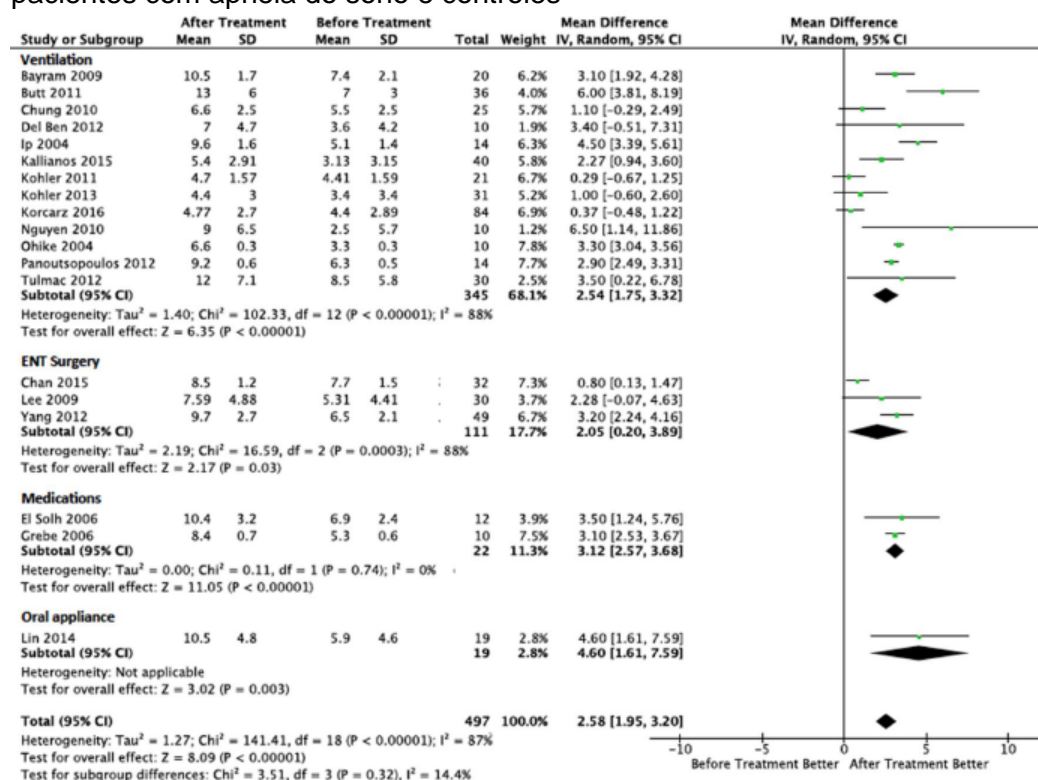


Figura 6 – Metanálise demonstrando a melhora da função endotelial avaliada por FMD com diversos tipos de tratamento para apneia do sono

Dilatação Fluxo-Mediada da Artéria Braquial

A avaliação da dilatação fluxo-mediada (FMD, em inglês) foi introduzida como uma abordagem não invasiva para examinar a função vasodilatadora in vivo. Consiste em provocar isquemia do membro superior durante 5 minutos e avaliar a vasodilatação endotélio-dependente em percentagem de aumento do diâmetro da artéria braquial (**Figura 7**). Os parâmetros calculados na FMD são: fluxo, diâmetro da artéria braquial, estresse de cisalhamento medido pela área sob a curva de fluxo.

Os resultados da FMD quantificam a função arterial endotélio-dependente mediada por NO, sendo usado como marcador indireto da higidez vascular.¹²⁷ Metanálise que incluiu 32 estudos e 15 mil indivíduos concluiu que o resultado da FMD é preditor independente de evento cardiovascular e morte. Cada 1% a mais de dilatação na FMD associa-se a risco 10% menor de evento cardiovascular ou morte, **Figura 8**. Nesse estudo, o efeito preditivo da FMD braquial foi mais substancial para mortalidade cardiovascular do que para mortalidade geral, sugerindo que a função endotelial comprometida seja fator de risco predominantemente cardiovascular. Além disso, o risco cardiovascular associado à pior função endotelial é maior em pacientes com doença cardiovascular já existente em comparação com pacientes sem doença estabelecida.¹⁰

O método apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. Pequenas alterações na abordagem metodológica podem impactar criticamente a variabilidade e diminuir a reprodutibilidade do resultado do exame. Destaca-se, portanto, a importância de treinamento para a aplicação rigorosa do método atualizado e padronizado para reduzir o erro de aferição da

dilatação fluxo-mediada e, conseqüentemente, melhorar sua confiabilidade em estudos clínicos. A aderência ao uso de diretrizes ao se fazer uso dessa técnica comprovadamente aumenta a reprodutibilidade dos resultados.¹²⁸ Estudo publicado em 2019 no *Hypertension* que correlacionou a função coronariana durante cateterismo cardíaco com a função vascular avaliada por FMD concluiu que a dilatação fluxo mediada da artéria braquial foi fortemente correlacionada com a mudança induzida pela acetilcolina no diâmetro da artéria coronária ($r=0,77$; $P<0,0001$) e foi forte indicador de disfunção da artéria coronária (acurácia de 78%), o gráfico da correlação pode ser visualizado na **Figura 9**.¹²⁹

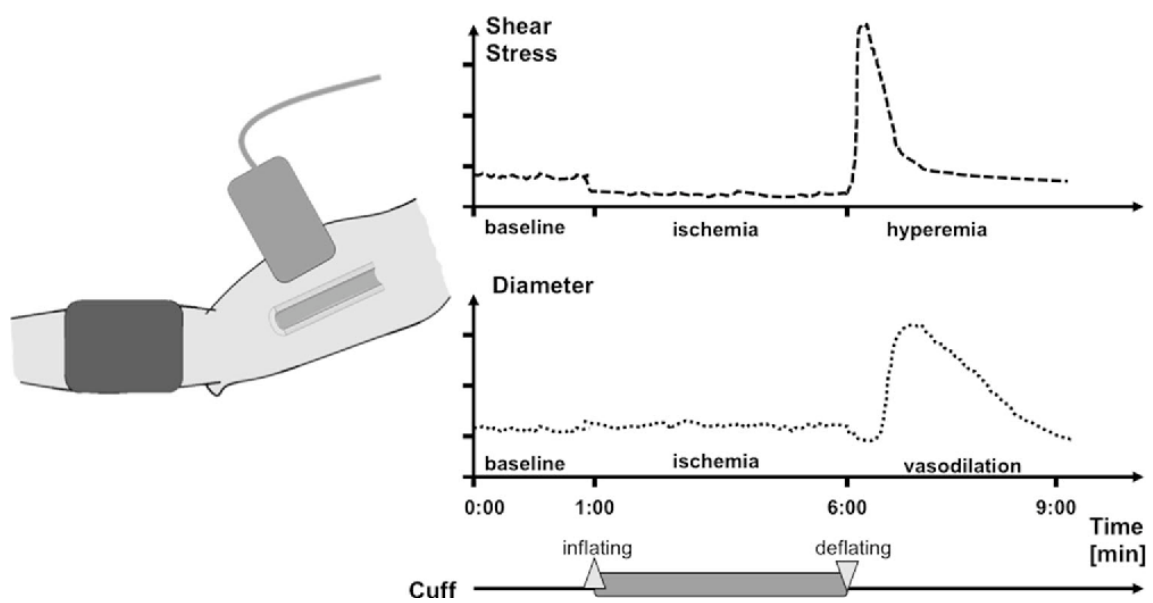


Figura 7 - Representação esquemática da avaliação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial: o desenho mostra a posição do manguito no antebraço e da sonda de ultrassom no braço. Os gráficos mostram o comportamento das mudanças na taxa de cisalhamento e diâmetro durante a linha de base, isquemia de 5 minutos e após a liberação do manguito. Adaptada de Ghiadoni et al¹³⁰

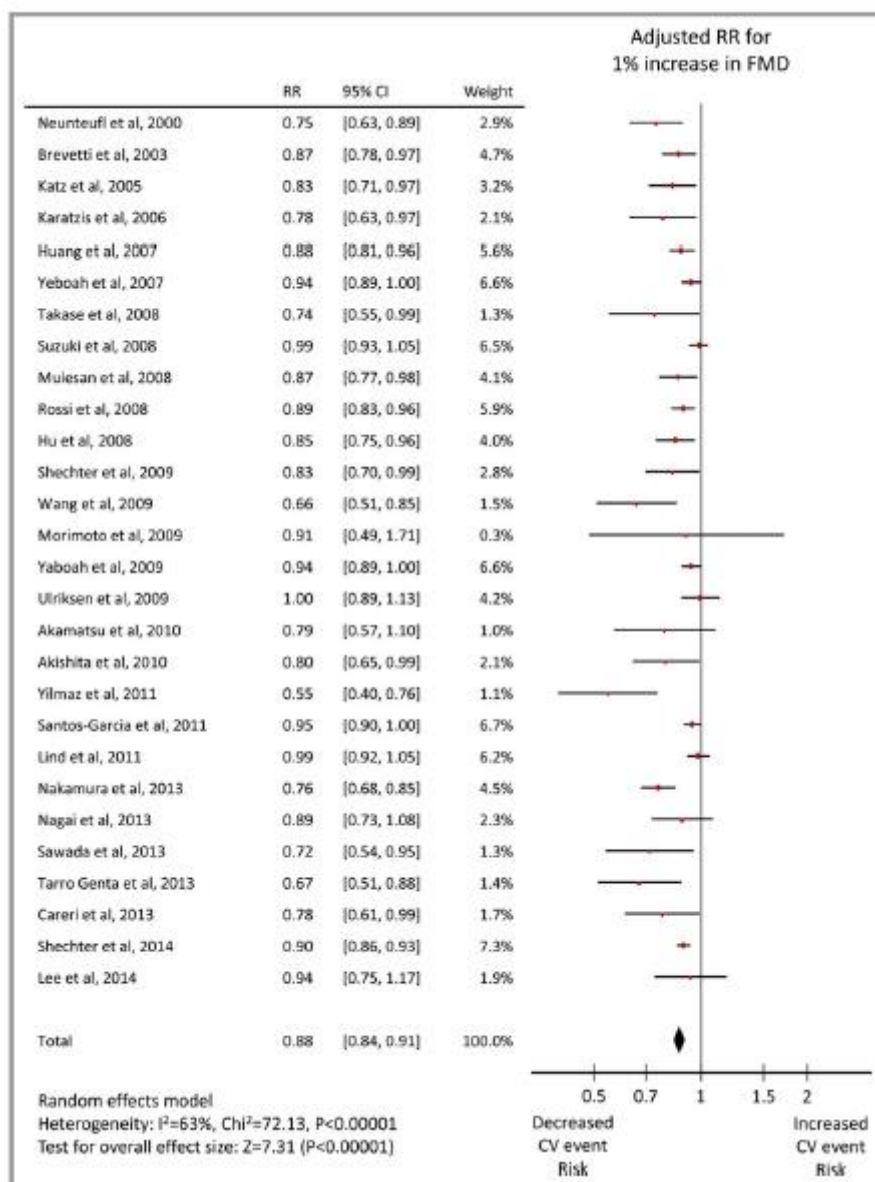


Figura 8 – Metanálise avaliando o valor prognóstico da FMD para eventos cardiovasculares

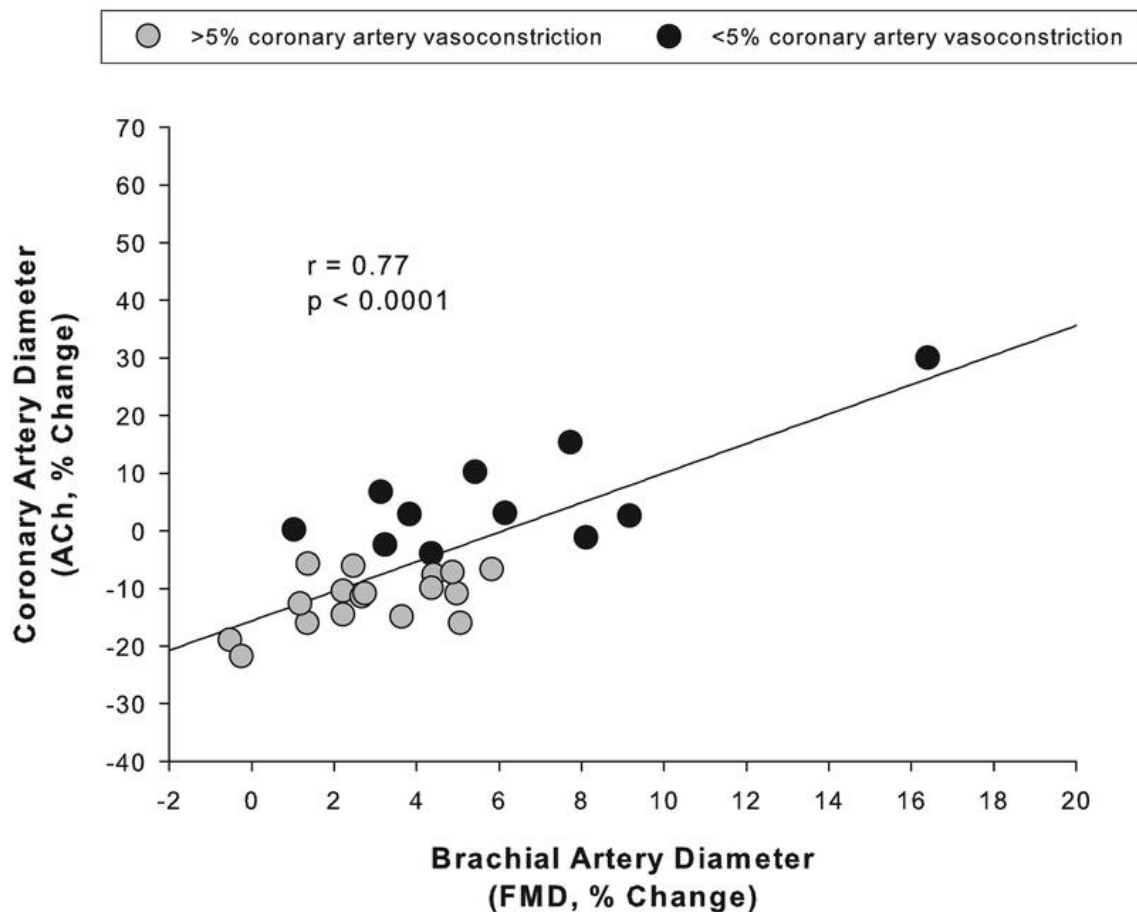


Figura 9 - Relação entre a função da artéria coronária e braquial. Correlação de Pearson entre a alteração percentual no diâmetro da artéria descendente anterior esquerda com acetilcolina (ACh) e a alteração percentual no diâmetro da artéria braquial com dilatação mediada por fluxo (FMD).

Tonometria Arterial Periférica

A tonometria arterial periférica (PAT, em inglês) destaca-se como um método não invasivo, acurado e seguro de avaliar a função endotelial na prática clínica. O método foi incorporado a diversos estudos populacionais e multicêntricos, como o Framingham Heart Study. Baseia-se nos mesmos mecanismos fisiológicos que a técnica de FMD, induzindo isquemia transitória no dedo por 5 minutos como estímulo para vasodilatação reativa. Inicialmente, um sensor de pressão é colocado ao redor do dedo e inflado acima da pressão sistólica após uma gravação de linha de base; o manguito é desinflado após 5 minutos para medir a hiperemia reativa, conforme mostrado na **Figura 10**. Na FMD se mede o diâmetro da artéria braquial, na PAT, o resultado avaliado é a amplitude do volume do pulso arterial do dedo. Dentre suas vantagens em relação à FMD podem-se citar sua independência de operador e interpretador que medem o diâmetro da artéria braquial e o fornecimento de resultados imediatos, automaticamente calculados. O índice da função endotelial obtido por PAT se correlaciona significativamente com a função endotelial coronariana.¹³¹

O índice de hiperemia reativa (RHI) avaliado por PAT é preditor de risco cardiovascular em pacientes de alto risco, segundo diversos autores.¹³²⁻¹³⁵ O método também apresenta boa reprodutibilidade, segundo os estudos de Brant et al e Reisner et al.^{136,137}

Em dois grandes estudos populacionais, somando mais de 10 mil participantes, observa-se correlação apenas modesta entre FMD e PAT.^{138,139} Por essa razão, se decidiu incluir os dois métodos no estudo, visando a quantificar aspectos da macrocirculação e microcirculação, e a possibilitar comparação entre os dois métodos.

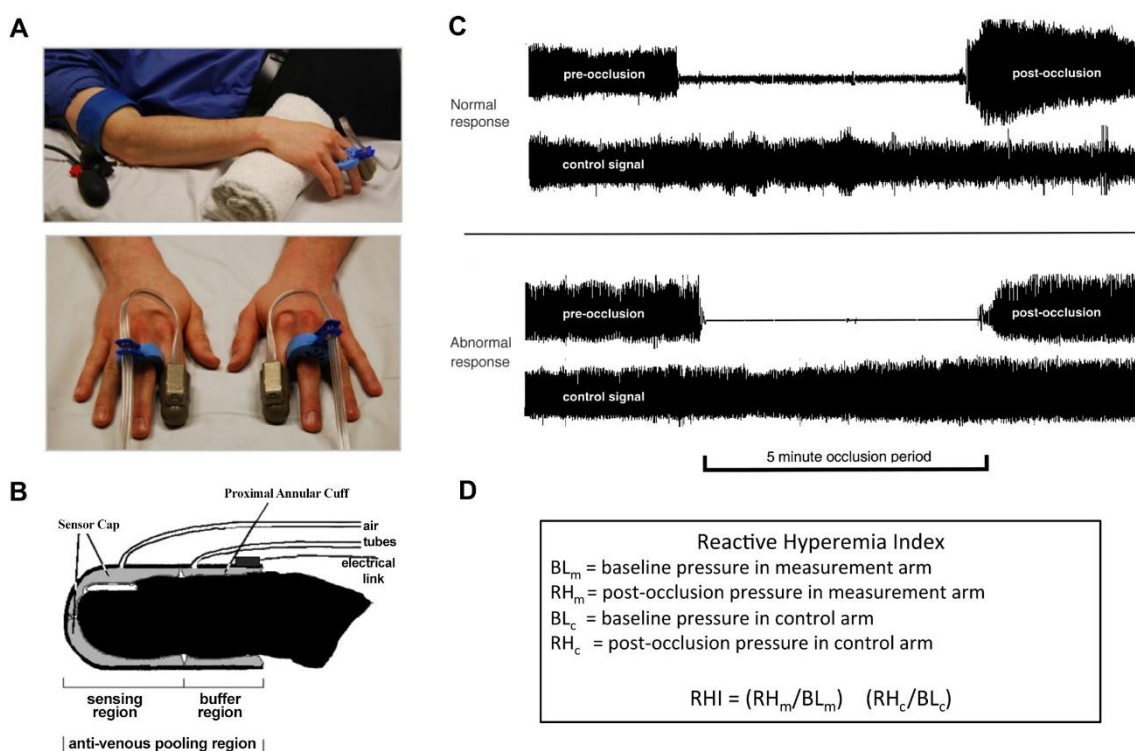


Figura 10 - Hiperemia reativa avaliada tonometria arterial periférica. **A**: um manguito oclusivo é colocado em torno de um braço. Os braços do sujeito são repousados em uma posição ligeiramente elevada para facilitar a drenagem venosa do dedo. [Adaptado de Hamburgo e Benjamin¹⁴⁰] **B**: biossensores sensíveis à pressão semelhantes a dedais são colocados no dedo médio de cada mão. [Adaptado de Celermajer et al.¹⁴¹.] **C**: após o estabelecimento de uma linha de base estável, o manguito é insuflado no braço de medição por um período de tempo predeterminado, eliminando as pulsações de pressão no dedo. Depois de decorrido o período de oclusão, o manguito do braço é desinflado. O aumento sanguíneo pós-isquemia faz com que a amplitude da pressão arterial do dedo aumente. [Adaptado de Bonetti et al.¹⁴².] **D**: o índice de hiperemia reativa (RH) (RHI) é determinado pelo cálculo da razão entre a pressão pós-isquemia (RH_m) e a pressão basal (BL_m) nos braços de medição e controle (RH_c e BL_c respectivamente). Essa proporção é então calculada, produzindo o RHI. Rosenberg R, Nelson MD. Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2020;318(3):R605-R618.

Hidroxicloroquina

O fármaco antimalárico HCQ, por suas propriedades anti-inflamatórias, é comumente utilizado para o tratamento de doenças reumáticas, em particular artrite reumatóide (AR) e doenças do tecido conjuntivo tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES). HCQ reduz a ativação do sistema de imunidade inato por inibição da estimulação dos receptores tipo Toll¹⁴³, que podem desempenhar um papel importante na ativação de células inflamatórias em pacientes ateroscleróticos¹⁴⁴. Além de seus efeitos anti-inflamatórios, HCQ possui outras propriedades que podem ser úteis no tratamento de doença arterial coronariana¹⁴⁵. Estudos de coorte mostraram que a HCQ diminui o colesterol de pacientes com lúpus e artrite reumatoide.²²⁻²⁵ Além disso, na artrite reumatoide, o uso de HCQ tem sido associada a menor incidência de diabetes tipo 2²⁶⁻²⁸, níveis mais baixos de hemoglobina glicosilada (HbA1c)¹⁴⁶ e melhor sensibilidade à insulina e função de células beta¹⁴⁷. Em dois estudos randomizados de diabéticos com inadequado controle glicêmico, a HCQ reduziu significativamente os níveis de glicose^{148,149}.

Sharma et al.¹⁷ relataram em estudo retrospectivo, envolvendo 1266 pacientes com artrite reumatoide, associação de HCQ com redução de 72% do risco de desfecho composto de síndrome coronariana aguda, revascularização cardíaca, acidente vascular cerebral, acidente isquêmico transitório, doença arterial periférica e morte súbita. Tomadas em conjunto, as evidências derivadas de estudos em pacientes com doenças reumáticas, convergem para um papel de HCQ na redução de risco cardiovascular. Outros estudos avaliando o efeito de anti-inflamatórios em desfechos cardiovasculares apontam para possível benefício com o uso dessa classe de drogas. No ensaio clínico COLCOT, com

4.745 pacientes, o uso diário de 0,5mg de colchicina, um potente anti-inflamatório, reduziu em 33% a ocorrência de novo desfecho cardiovascular em pacientes que já tinham apresentado infarto do miocárdio.¹⁵⁰ O uso do anti-inflamatório canakinumab, testado no ensaio clínico randomizado CANTOS, quando usado na dose de 150 mg trimestralmente aplicada, reduziu em 17% a incidência de desfechos cardiovasculares, sem efeito observado na mortalidade geral.¹⁵¹

Alguns estudos sugerem que a HCQ também reduz a produção de citocinas importantes na patogênese da aterosclerose, como interleucina-1 e 6 e fator alfa de necrose tumoral (TNF- α)^{152,153}. A terapia de bloqueio do TNF- α foi associada com risco reduzido de doença arterial coronariana entre os pacientes com artrite reumatoide¹⁵⁴. Nos pacientes com lúpus, a cloroquina inibe a síntese de vários membros da família das metaloproteinases de matriz, especialmente de MMP-9¹⁵⁵, enzimas capazes de degradar o colágeno intersticial na capa fibrótica da placa aterosclerótica¹⁵⁶. Além disso, HCQ pode ter propriedades antitrombóticas^{157,158}. Em camundongos, HCQ reduziu o tamanho e a duração do trombo¹⁵⁹, e provocou diminuição da espessura da parede vascular e progressão da aterosclerose¹⁶⁰. Em um estudo caso-controle, entre pacientes com lúpus, o uso de HCQ foi associado a um risco reduzido de complicações tromboembólicas¹⁶¹.

Especulamos que a redução de mortalidade cardiovascular observada em pacientes reumáticos que usaram HCQ pode ter se dado por melhora na função endotelial e consequente prevenção da formação de placa aterosclerótica. Nesse trabalho publicado em 2018, que avaliou o efeito da HCQ em células endoteliais de veias umbilicais humanas, constatou-se o efeito benéfico da HCQ

na resposta inflamatória endotelial através da supressão de TNF- α e consequente inibição da adesão endotelial-leucocitária, vista pela redução da das moléculas ICAM-1 e VCAM-1. O estudo sugere que HCQ pode ser uma abordagem promissora para o tratamento da doença vascular inflamatória.¹⁶² Outro estudo publicado em 2019 avaliou efeito da HCQ em células endoteliais aórticas humanas após terem sido colocadas em contato com anticorpos antifosfolipídicos, que induzem disfunção endotelial. Nesse cenário, HCQ aumentou a produção endotelial de NO, melhorando a vasodilatação endotélio-dependente e consequentemente a função endotelial.¹⁹ Em um modelo animal de lúpus, a aorta dos camundongos mostrou redução das respostas vasodilatadoras endotélio-dependentes e maior contração à fenilefrina, que foram normalizadas após tratamento com HCQ na dose de 10mg/kg/dia por 5 semanas. Observou-se também aumento de espécies reativas de oxigênio NOX-1 e p47 (phox) nos camundongos com lúpus, que apresentaram redução após tratamento com HCQ.²⁰ Outro estudo usando modelo animal de lúpus também demonstrou aumento da biodisponibilidade de NO e redução das espécies reativas de oxigênio no grupo de ratos tratado com HCQ.²¹ Em novas análises do efeito da HCQ em células endoteliais humanas de veias umbilicais, HCQ inibiu a produção de 8-isoprostano e fosfato de dinucleotídeo de nicotinanamida adenina (NADPH), marcadores de estresse oxidativo.¹⁸ Considerando que um dos mecanismos da disfunção endotelial vista na AOS é mediada por hipóxia intermitente e consequente formação de radicais livres de oxigênio que ocasionam estresse oxidativo, testar o efeito da HCQ na função endotelial nesses pacientes é justificável. No entanto, não encontramos estudo abordando o efeito da HCQ sobre a função endotelial em pacientes com AOS.

Efeitos adversos comuns da HCQ ocorrem em 1-10% dos usuários, incluem anorexia, labilidade emocional, cefaleia, visão borrada, dor abdominal, náusea, erupção cutânea e prurido. Raramente, em 0,1-1% dos usuários, pode ocorrer síndrome de Stevens-Johnson, cardiomiopatia e retinopatia. Ocorrem geralmente com uso prolongado e em altas doses.

JUSTIFICATIVA

Considerando-se ser a AOS uma doença crônica com componente inflamatório, assim como as condições reumáticas, supõe-se que a HCQ, por seus efeitos favoráveis na redução de vários fatores de risco cardiovascular e aparente melhora da função endotelial em modelos animais e *in vitro*, possa melhorar a disfunção endotelial associada à AOS.

Considerando o baixo custo da HCQ, a alta prevalência de AOS em idosos e a elevada morbimortalidade das doenças cardiovasculares, especialmente as decorrentes de doença arterial coronariana, justifica-se a busca por abordagens exequíveis em atenção primária que possam reduzir esses desfechos. Assim, o uso de HCQ em idosos com AOS e em alto risco de doença arterial coronariana representa abordagem inteiramente nova para prevenção desta doença.

HIPÓTESE CONCEITUAL

A ação anti-inflamatória da HCQ melhora função endotelial, avaliada por FMD e PAT, em pacientes com AOS moderada/grave.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Testar em ensaio clínico randomizado o efeito da HCQ sobre a função endotelial e seus correlatos em idosos com índice de apneia/hipopneia maior que 15 eventos por hora.

Objetivos específicos

Testar em ensaio clínico randomizado o efeito da HCQ sobre:

- A função endotelial mensurada por tonometria arterial periférica e pela dilatação fluxo mediada da artéria braquial.
- O índice de apneia-hipopneia fornecido pelo exame de poligrafia portátil
- Os níveis séricos de proteína C-reativa
- O perfil glicêmico, avaliado por níveis séricos de glicose e HbA1c.
- O perfil lipídico, avaliado por níveis séricos de triglicerídios, colesterol total e colesterol HDL
- Comparar a função endotelial mensurada por tonometria arterial periférica com a função endotelial mensurada pela dilatação fluxo mediada da artéria braquial nos mesmos indivíduos para embasar avaliações sobre a qualidade dos métodos

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- ¹ da Rosa DP, Forgiarini LF, e Silva MB, Fiori CZ, Andrade CF, Martinez D, Marroni NP. Antioxidants inhibit the inflammatory and apoptotic processes in an intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Inflamm Res*. 2015; doi: 10.1007/s00011-014-0778-5.
- ² Klein C, Martinez D, Hackenhaar FS, Medeiros TM, Marcolin ML, Silveira FS, Wainstein MV, Gonçalves SC, Benfato MS. Carbonyl groups: Bridging the gap between sleep disordered breathing and coronary artery disease. *Free Radic Res*. 2010; doi: 10.3109/10715762.2010.489112.
- ³ Yilmaz Avci A, Avci S, Lakadamyali H, Can U. Hypoxia and inflammation indicate significant differences in the severity of obstructive sleep apnea within similar apnea-hypopnea index groups. *Sleep Breath*. 2017;21(3):703-711.
- ⁴ Kimoff RJ, Hamid Q, Divangahi M, Hussain S, Bao W, Naor N, Payne RJ, Ariyaratnam A, Mulrain K, Petrof BJ. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 38: 89-97.
- ⁵ Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 541-546
- ⁶ Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, Cammaroto G, Meccariello G, De Vito A, Nicolai A, Pace A, Artico M, Taurone S. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *J Clin Med*. 2021;10(2):277.
- ⁷ Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, Kallergis E, Moniaki V, Mauroudi E, Schiza SE. Evaluation of inflammatory markers in a large sample of obstructive sleep apnea patients without comorbidities. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4573756.
- ⁸ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 2010; 11(5):441-446.
- ⁹ Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P. *et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* **14**, 576-590 (2018).
- ¹⁰ Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, Rigatto C, Komenda P, Sood MM, Tangri N. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014
- ¹¹ Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015
- ¹² Wang Y, Xu H, Qian Y, Guan J, Yi H, Yin S. Patients with Obstructive Sleep Apnea Display Decreased Flow-Mediated Dilatation: Evidence from a Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:1069-1082.
- ¹³ Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015
- ¹⁴ Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*. 2017;21(1):181-189.
- ¹⁵ Cammaroto G, Costa F, Ruiz MVG, Andò G, Vicini C, Montevecchi F, Galletti C, Galletti F, Valgimigli M. Obstructive sleep apnoea syndrome and endothelial function: potential impact of different treatment strategies-meta-analysis of prospective studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(8):2331-2338.
- ¹⁶ Xu H, Wang Y, Guan J, Yi H, Yin S. Effect of CPAP on Endothelial Function in Subjects With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Respir Care*. 2015;60(5):749-55.
- ¹⁷ Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, Bili A. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002867.
- ¹⁸ Rahman RA, Murthi P, Singh H, Gurungsinghe S, Leaw B, Mockler JC, Lim R, Wallace EM. Hydroxychloroquine Mitigates the Production of 8-Isoprostane and Improves Vascular Dysfunction: Implications for Treating Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2504.
- ¹⁹ Miranda S, Billoir P, Damian L, Thiebaut PA, Schapman D, Le Besnerais M, Jouen F, Galas L, Levesque H, Le Cam-Duchez V, Joannides R, Richard V, Benhamou Y. Hydroxychloroquine reverses the prothrombotic state in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212614.
- ²⁰ Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Romero M, Sánchez M, Zarzuelo MJ, Gómez-Morales M, O'Valle F, López-Farré AJ, Algieri F, Gálvez J, Pérez-Vizcaino F, Sabio JM, Duarte J. Chronic

hydroxychloroquine improves endothelial dysfunction and protects kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2014;64(2):330-7.

²¹ Virdis A, Tani C, Duranti E, Vagnani S, Carli L, Kühl AA, Solini A, Baldini C, Talarico R, Bombardieri S, Taddei S, Mosca M. Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:277.

²² Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med*. 1990

²³ Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, Sartorius JA, Kirchner HL, Dancea S, Bili A. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011

²⁴ Kerr G, Auero M, Richards J, Sayles H, Davis L, Cannon G, Caplan L, Michaud K, Mikuls T. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014

²⁵ Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994

²⁶ Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011

²⁷ Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, Morris SJ, Ledwich LJ, Antohe JL, Dancea S, Newman ED, Wasko MC. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2011; doi: 10.1097/RHU.0b013e318214b6b5.

²⁸ Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, Ward MM. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007; doi: 10.1001/jama.298.2.187.

²⁹ Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165 (9):1217-1239.

³⁰ Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.

³¹ Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-858.

³² Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8): e1000132.

³³ International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.

³⁴ Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.

³⁵ Chen X, Wang R, Zee P, et al. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015;38(6): 877-888.

³⁶ Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014.

³⁷ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90(1):47-112.

³⁸ Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, Schwab RJ. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1689-98.

³⁹ Lee RW, Vasudavan S, Hui DS, et al. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(8):1075-1080.

⁴⁰ Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119(1):72.e9-14.

⁴¹ Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017;152(5):1070-1086

- ⁴² Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *DiabetolMetab Syndr*. 2015;7:25
- ⁴³ Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310(7):731-741
- ⁴⁴ Guilleminault C, Black JE, Palombini L, Ohayon M. A clinical investigation of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and upper airway resistance syndrome (UARS) patients. *Sleep Med*. 2000;1(1):51-56.
- ⁴⁵ Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(2):372-379.
- ⁴⁶ Martin SA, Appleton SL, Adams RJ, et al. Nocturia, other lower urinary tract symptoms and sleep dysfunction in a community-dwelling cohort of men. *Urology*. 2016;97:219-226.
- ⁴⁷ Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10): 752-755.
- ⁴⁸ Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and nocturnal gastroesophageal reflux: an update. *Chest*. 2018;154(4):963-971.
- ⁴⁹ Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-491.
- ⁵⁰ Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108 (5):812-821.
- ⁵¹ Martins EF, Martinez D, Cortes AL, Nascimento N, Brendler J. Exploring the STOP-BANG questionnaire for obstructive sleep apnea screening in seniors. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(2):199-206.
- ⁵² Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
- ⁵³ Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70.
- ⁵⁴ Prikladnicki A, Martinez D, Brunetto MG, Fiori CZ, Lenz MDCS, Gomes E. Diagnostic performance of cheeks appearance in sleep apnea. *Cranio*. 2018;36(4):214-221.
- ⁵⁵ Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504
- ⁵⁶ Physician fee schedule search. Centers for Medicare and Medicaid Services website. Updated February 5, 2020. Accessed February 17, 2020.
- ⁵⁷ El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(1):E25-E51
- ⁵⁸ de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Cadaval Gonçalves S, do Carmo Lenz M, Costa Fuchs S, Gus M, de Abreu-Silva EO, Beltrami Moreira L, Danni Fuchs F. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-336.
- ⁵⁹ Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334
- ⁶⁰ Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-719.
- ⁶¹ Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(22):2407-2415.
- ⁶² Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, et al; American Thoracic Society Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):e70-e87.
- ⁶³ Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al; Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1619-1626.

- ⁶⁴ Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med.* 2017; 30:7-14
- ⁶⁵ Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep.* 2004;27(3): 480-484.
- ⁶⁶ Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2010;33(10):1396-1407.
- ⁶⁷ Gaisl T, Haile SR, Thiel S, Osswald M, Kohler M. Efficacy of pharmacotherapy for OSA in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019;46:74-86.
- ⁶⁸ Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, et al. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1267-1276
- ⁶⁹ Carley DW, Prasad B, Reid KJ, et al. Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE clinical trial: effects of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2018;41(1).
- ⁷⁰ Liming BJ, Ryan M, Mack D, Ahmad I, Camacho M. Montelukast and Nasal Corticosteroids to Treat Pediatric Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(4):594-602.
- ⁷¹ Smith DF, Sarber KM, Spiceland CP, Ishman SL, Augelli DM, Romaker AM. Effects of Medical Therapy on Mild Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(7):979-983.
- ⁷² Mansur Antonio de Padua, Favarato Desidério. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012; 99(2): 755-761.
- ⁷³ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034-41.
- ⁷⁴ Lin HJ, Yeh JH, Hsieh MT, Hsu CY. Continuous positive airway pressure with good adherence can reduce risk of stroke in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: An updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020;54:101354.
- ⁷⁵ Thomas RJ. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 343(13):966-7.
- ⁷⁶ Fuchs, F. D., Fuchs, S. C., & Martinez, D. (2017). Obstructive sleep apnea-Hypertension link: almost there?. *Journal of thoracic disease*, 9(10), 3537–3540.
- ⁷⁷ Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest.* 2003; 124 (3): 936-41.
- ⁷⁸ Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010;14(2):131-6.
- ⁷⁹ Rivera-Pérez SJ, Martínez D, Araujo GN, Gonçalves SC, Lazzaretti LK, Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JP. Severity of obstructive sleep apnea and extension of coronary artery disease. *Sleep Breath.* 2019;23(3):747-752.
- ⁸⁰ Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnoea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart.* 2015;101(16):1261-2.
- ⁸¹ Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of Sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation.* 2004; 109: 951–957.
- ⁸² Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung,

and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118:1080-1111.

⁸³ da Rosa DP, Forgiarini LF, Baronio D, Feijó CA, Martinez D, Marroni NP. Simulating sleep apnea by exposure to intermittent hypoxia induces inflammation in the lung and liver. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:879419.

⁸⁴ Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, Carvalho CG, Moura SMGPT, Santos-Silva R, Bruin PFC, Geovanini GR, Albuquerque FN, Oliveira WAA, Moreira GA, Ueno LM, Nerbass FB, Rondon MUPB, Barbosa ERF, Bertolami A, Paola AAV, Marques BBS, Rizzi CF, Negrão CE, Uchôa CHG, Maki-Nunes C, Martinez D, Fernández EA, Maroja FU, Almeida FR, Trombetta IC, Storti LJ, Bortolotto LA, Mello MT, Borges MA, Andersen ML, Portilho NP, Macedo P, Alves R, Tufik S, Fagundes SC, Risso TT. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Aug;111(2):290-340. Portuguese.

⁸⁵ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25

⁸⁶H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(9):e45.

⁸⁷Lamberts M, Nielsen OW, Lip GY, Ruwald MH, Christiansen CB, Kristensen SL, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Gislason GH. Cardiovascular risk in patients with sleep apnea with or without continuous positive airway pressure therapy: follow-up of 4.5 million Danish adults. *J Intern Med*. 2014; 276(6):659–66.

⁸⁸Martinez D, Klein C, Rahmeier L, da Silva RP, Fiori CZ, Cassol CM, Gonçalves SC, Bos AJ. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath*. 2012; 16(3): 695701.

⁸⁹ Augustin H, Kozian DH, Johnson RC. Differentiation of endothelial cells: Analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays*. 1994;16(12):901–906

⁹⁰ Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Global Cardiology Science & Practice*. 2014;2014(3):291-308. doi:10.5339/gcsp.2014.43.

⁹¹ Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci*. 2015

⁹² Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180–183.

⁹³ Schulz R., Mahmoudi S., Hattar K., et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(2, part 1):566–570.

⁹⁴ Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(7):934–939.

⁹⁵ Schulz R., Schmidt D., Blum A., et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*. 2000;55(12):1046–1051.

⁹⁶ Ozkan Y., Firat H., Şimşek B., Torun M., Yardim-Akaydin S. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) *Sleep and Breathing*. 2008;12(2):149–154.

⁹⁷ Alonso-Fernández A., García-Río F., Arias M. A., et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomized trial. *Thorax*. 2009;64(7):581–586.

⁹⁸ Lavie L., Vishnevsky A., Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27(1):123–128.

⁹⁹ Barceló A., Miralles C., Barbé F., Vila M., Pons S., Agustí A. G. N. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2000;16(4):644–647.

¹⁰⁰ Ozben S., Huseyinoglu N., Hanikoglu F., et al. Advanced oxidation protein products and ischaemia-modified albumin in obstructive sleep apnea. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(11):1045–1052.

¹⁰¹ Hopps E., Canino B., Calandrino V., Montana M., Lo Presti R., Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(24):3773–3778.

¹⁰² Xie J., Jiang J., Shi K., et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes from patients with OSAHS. *Sleep and Breathing*. 2014;18(4):775–780.

- ¹⁰³ Christou K., Moulas A. N., Pastaka C., Gourgoulisanis K. I. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine*. 2003;4(3):225–228.
- ¹⁰⁴ Varadharaj S., Porter K., Pleister A., et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling: a novel pathway in OSA induced vascular endothelial dysfunction. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2015;207:40–47
- ¹⁰⁵ Phillips B. G., Narkiewicz K., Pesek C. A., Haynes W. G., Dyken M. E., Somers V. K. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *Journal of Hypertension*. 1999;17(1):61–66
- ¹⁰⁶ Schulz R., Hummel C., Heinemann S., Seeger W., Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(1):67–70.
- ¹⁰⁷ de la Peña M., Barceló A., Barbe F., et al. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2008;76(1):28–32.
- ¹⁰⁸ Ohike Y., Kozaki K., Iijima K., et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure: possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circulation Journal*. 2005;69(2):221–226.
- ¹⁰⁹ Jelic S., Padeletti M., Kawut S. M., et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270–2278.
- ¹¹⁰ Loffredo L., Zicari A. M., Occasi F., et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):222–227.
- ¹¹¹ Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:608438. doi:10.1155/2015/608438
- ¹¹² Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Ver Endocr Metab Disord*. 2015
- ¹¹³ Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147:266–274.
- ¹¹⁴ Song JQ, Jiang LY, Fu CP, Wu X, Liu ZL, Xie L, Wu XD, Hao SY, Li SQ. Heterozygous SOD2 deletion deteriorated chronic intermittent hypoxia-induced lung inflammation and vascular remodeling through mtROS-NLRP3 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1197-1207.
- ¹¹⁵ Puig F, Rico F, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep*. 2005;28:1312–1316.
- ¹¹⁶ Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:321–329.
- ¹¹⁷ Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, Cammaroto G, Meccariello G, De Vito A, Nicolai A, Pace A, Artico M, Taurone S. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *J Clin Med*. 2021;10(2):277.
- ¹¹⁸ Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:1003–1012.
- ¹¹⁹ Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H, Naseem J, Asif A, Bawaadam H. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)* 10: 13, 2013
- ¹²⁰ Perrini S, Cignarelli A, Quaranta VN, Falcone VA, Kounaki S, Porro S, Ciavarella A, Ficarella R, Barbaro M, Genchi VA, Nigro P, Carratù P, Natalicchio A, Laviola L, Resta O, Giorgino F. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea. *JCI Insight*. 2017; 7;2(17):e94379.
- ¹²¹ Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, Kallergis E, Moniaki V, Mauroudi E, Schiza SE. Evaluation of inflammatory markers in a large sample of obstructive sleep apnea patients without comorbidities. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4573756.
- ¹²² Wu WT, Tsai SS, Shih TS, Lin MH, Chou TC, Ting H, Wu TN, Liou SH. The impact of obstructive sleep apnea on high-sensitivity C-reactive protein in subjects with or without metabolic syndrome. *Sleep Breath*. 2015;19:1449–1457.

- ¹²³ Ip M. S. M., Lam B., Chan L.-Y., et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(6):2166–2171.
- ¹²⁴ Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, Wei Y. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2015
- ¹²⁵ Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015
- ¹²⁶ Hoffmann M, Wolf J, Szyndler A, Singh P, Somers VK, Narkiewicz K. Serum of obstructive sleep apnea patients impairs human coronary endothelial cell migration. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):223-227.
- ¹²⁷ Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011
- ¹²⁸ Greyling A, van Mil AC, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH; TIFN International Working Group on Flow Mediated Dilation. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2016
- ¹²⁹ Broxterman RM, Witman MA, Trinity JD, Groot HJ, Rossman MJ, Park SY, Malenfant S, Gifford JR, Kwon OS, Park SH, Jarrett CL, Shields KL, Hydren JR, Bisconti AV, Owan T, Abraham A, Tandar A, Lui CY, Smith BR, Richardson RS. Strong Relationship Between Vascular Function in the Coronary and Brachial Arteries. *Hypertension*. 2019;74(1):208-215.
- ¹³⁰ Ghiadoni, L., Salvetti, M., Muiesan, M., & Taddei, S. (2014). Evaluation of Endothelial Function by Flow Mediated Dilation: Methodological Issues and Clinical Importance. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 22, 17-22.
- ¹³¹ Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004
- ¹³² Bruno RM, Gori T, Ghiadoni L. Endothelial function testing and cardiovascular disease: focus on peripheral arterial tonometry. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10:577-584. doi:10.2147/VHRM.S44471
- ¹³³ Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Kurokawa H, Fujisue K, Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Sakamoto K, Iwashita S, Jinnouchi H, Taguri M, Morita S, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J Am Heart Assoc*. 2013
- ¹³⁴ Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, Ohno M, Matsumura A, Hashimoto Y, Yoshida K, Yoshida M. Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2013
- ¹³⁵ Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman LO, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010
- ¹³⁶ Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens*. 2013
- ¹³⁷ Reisner Y, Lusky R, Shay-El Y, Schnall R, Herscovici S. Reproducibility of endothelial function and arterial stiffness assessed using finger peripheral artery tonometry. *EHJ* 2007; 28 (Suppl.): 484
- ¹³⁸ Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study. *Hypertension*. 2011
- ¹³⁹ Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, Herkenhoff S, Zeller T, Lubos E, Lackner KJ, Warnholtz A, Gori T, Blankenberg S, Münzel T. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011

- ¹⁴⁰ Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med*. 2009;19(1):6-11.
- ¹⁴¹ Celermajer DS. Reliable endothelial function testing: at our fingertips? *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2428-30.
- ¹⁴² Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2137-41.
- ¹⁴³ Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol* 2011;186:4794–4804.
- ¹⁴⁴ Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002;105:1158–1161.
- ¹⁴⁵ Tang C, Godfrey T, Stawell R, Nikpour M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J* 2012;42:968–978.
- ¹⁴⁶ Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, Solomon DH. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2010;62:3569–3573.
- ¹⁴⁷ Wasko MC, McClure CK, Kelsey SF, Huber K, Orchard T, Toledo FG. Antidiabetogenic effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and beta cell function: a randomised trial. *Diabetologia* 2015;58:2336–2343.
- ¹⁴⁸ Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, Giugliano D. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990;112:678–681.
- ¹⁴⁹ Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas – a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:209–219.
- ¹⁵⁰ Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505.
- ¹⁵¹ Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131.
- ¹⁵² Jang CH, Choi JH, Byun MS, Jue DM. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:703–710.
- ¹⁵³ Weber SM, Levitz SM. Chloroquine interferes with lipopolysaccharide-induced TNF-alpha gene expression by a nonlysosomal mechanism. *J Immunol* 2000;165:1534–1540.
- ¹⁵⁴ Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–1218.
- ¹⁵⁵ Lesiak A, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J, McCauliffe DP, Wozniacka A. Effect of chloroquine phosphate treatment on serum MMP-9 and TIMP-1 levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:683–688.
- ¹⁵⁶ Newby AC. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: a persuasive concept waiting for clinical translation. *Matrix Biol* 2015;44–46:157–166.
- ¹⁵⁷ Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:77–80.
- ¹⁵⁸ Achuthan S, Ahluwalia J, Shafiq N, Bhalla A, Pareek A, Chandurkar N, Malhotra S. Hydroxychloroquine's efficacy as an antiplatelet agent study in healthy volunteers: a proof of concept study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20:174–180.

-
- ¹⁵⁹Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid anti-bodies in mice. *Circulation* 1997;96:4380–4384.
- ¹⁶⁰Shukla AM, Bose C, Karaduta OK, Apostolov EO, Kaushal GP, Fahmi T, Segal MS, Shah SV. Impact of hydroxychloroquine on atherosclerosis and vascular stiffness in the presence of chronic kidney disease. *PLoS One* 2015;10:e0139226.
- ¹⁶¹Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, Lou W, Fortin PR. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863–868.
- ¹⁶²Li R, Lin H, Ye Y, Xiao Y, Xu S, Wang J, Wang C, Zou Y, Shi M, Liang L, Xu H. Attenuation of antimalarial agent hydroxychloroquine on TNF- α -induced endothelial inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2018;63:261-269.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, investigamos o efeito do tratamento com HCQ por oito semanas em idosos com AOS. Até onde sabemos, este foi o primeiro ensaio clínico randomizado avaliando o efeito da HCQ em pacientes com AOS. A maioria dos estudos anteriores constatou um efeito benéfico da HCQ na função endotelial em modelos animais de doenças reumáticas e em modelos *in vitro* de células endoteliais.

Em nosso estudo, entretanto, a HCQ não afetou a função endotelial, avaliada por PAT e FMD, de idosos com AOS. Embora não significativo, o tamanho de efeito do tratamento com HCQ nos níveis sanguíneos de glicose em jejum, triglicerídeos e colesterol total é moderado, confirmando achados anteriores e garantindo pesquisas futuras em pacientes com AOS.

O achado de leve, mas significativa melhora na gravidade da AOS após tratamento com HCQ sugere que alguns mecanismos inflamatórios específicos podem participar da causação da AOS, o que merece investigação adicional em ensaios clínicos com maior amostragem.

APOIO FINANCEIRO

O projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Letícia Maria Tedesco Silva recebeu bolsa de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES).